

- irritation potential of selected nasal tumorigens in the rat. *Food Chem Toxicol* 1985; 23: 87-92.
- 5) Mullin LS, Chiu T, Kennedy GL Jr. Initial study in rats evaluating the effects of 1,4-dichlorobutene-2 (DCB) on the respiratory tract. *Drug Chem Toxicol* 2002; 25: 227-30.
 - 6) Mullin LS, Kennedy GL Jr, Wood CK. Nasal tumors in rats following long-term inhalation exposure to 1,4-dichlorobutene-2 (DCB). *Drug Chem Toxicol* 2000; 23: 403-17.
 - 7) Bartsch H, Malaveille C, Barbin A, Planche G. Mutagenic and alkylating metabolites of haloethylenes, chlorobutadienes and dichlorobutenes produced by rodent or human liver tissues. Evidence for oxirane formation by P450-linked microsomal monooxygenases. *Arch Toxicol* 1979; 23; 41: 249-77.
 - 8) Vogel E. Mutagenicity of chloroprene, 1-chloro-1,3-trans-butadiene, 1,4-dichlorobutene-2 and 1,4-dichloro-2,3-epoxybutane in *Drosophila melanogaster*. *Mutate Res* 1979; 67: 377-81.
 - 9) Kennedy GL Jr, Culik R, Trochimowicz HJ. Teratogenic evaluation of 1,4-dichlorobutene-2 in the rat following inhalation exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 64: 125-30.
 - 10) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 71 (1999) Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide trans-1,4-Dichlorobutene 1389-91.
 - 11) List of MAK and BAT Values 2014. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9783527682027.ch2/pdf>

テトラヒドロフラン



[CAS No. 109-99-9]

許容濃度 50 ppm (148 mg/m³) (皮)

別名 ジエチレンオキシド, テトラメチレンオキシド, オキソラン, tetrahydrofuran, THF

1. 物理化学的性質ならびに用途

分子量 72.10, 融点 -108.5°C, 沸点 66°C, 飽和蒸気圧 21.6 kPa (25°C), 比重 0.8892, 引火点 -14.5°C¹⁾. 常温常圧では無色透明の液体. 水に溶け, またアルコール・エステル・芳香族炭化水素・塩化脂肪族炭化水素など多種の有機溶剤に容易に溶けるエーテル様の臭いがあり²⁾, においの感知下限は 2 ppm³⁾ あるいは 2.5 ppm⁴⁾ と報告されている. 分子量 72.10.

市販品には酸化防止剤 (内容不明) 0.025% を加えるか, 不活性ガスを封入して安定化したものがある²⁾.

塩化ビニル系樹脂その他の各種樹脂の溶剤, 印刷用インキの溶剤, 保護コーティング用溶剤, 抽出溶剤, ペイント・リムーバー, 各種有機合成反応の反応相などに用

いられる²⁾.

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

日本人男子計 61 名, 女子計 9 名の志願者を 100 ~ 400 ppm の間の 6 濃度の THF に 6 分間曝露して THF の呼気中濃度/曝露濃度比を求めた実験によれば, 比は男子で 35%, 女子で 27% であった. また男子各 5 名を 50, 200 ppm × 3 時間 × 2 回曝露した場合の比は 40% であった⁵⁾.

志願者 (男子 10 名) を 50, 200 ppm の THF に 3 時間曝露し, 呼気中の THF 濃度と曝露 THF 濃度と比較した実験では曝露開始 30 分後 (第一回測定) から実験終了に到る間, 呼気中濃度/曝露濃度の比は著変を示さず, 50 ppm では 41.7%, 200 ppm では 38.3% と曝露濃度とはほぼ無関係に 40% 前後の値を示した⁶⁾.

剃毛したラットの体表面の 10% に THF を塗布すると死亡例が認められ⁷⁾, 液体の経皮吸収性は大きいと推定された. しかし志願者 4 名 (性別不明) に 150 ppm の THF 蒸気への 4 時間全身曝露 (従って呼吸器からの曝露と皮膚からの曝露の和) および皮膚のみの曝露を受けさせて総曝露量に対する経皮曝露の割合を推定した研究の場合, 血中濃度, 呼気中濃度, 尿中濃度に基づく推定ではそれぞれ 3.3 ~ 5.9%, 0.4 ~ 2.6%, 0.5 ~ 4.0% であり, 蒸気曝露に伴う経皮吸収は無視できる⁸⁾.

試験管内実験によれば THF はミクロソーム局在性酵素によって環の酸素の隣接する炭素の酸化 (水酸基の生成) を受け, ついで可溶性分画の存在下にその炭素と酸素の間で環開裂を受けて γ -ヒドロキシ酪酸となる⁹⁾. この反応の *in vivo* での意義は未詳であるが大量の THF を経口摂取した患者の尿からは THF を上廻る濃度の γ -ヒドロキシ酪酸が検出されている¹⁰⁾.

試験管内実験によれば THF はデオキシアデノシン, デオキシグアニンおよびデオキシシトシンと付加体を形成する¹¹⁾.

THF 4,167 ppm × 6 時間/日 × 5 日間反復曝露により肝ミクロソームの P450 増加, 脱アルキル酵素活性の上昇がもたらされるが, P450 による代謝をアミノベンゾトリアゾールで抑制すると, これらの変化は増強される. この所見から肝細胞の変化は THF の代謝物でなく, THF 自体による結果と推定された¹²⁾.

ラットを 0, 200, 1,000, 2,000 ppm の THF に 6 時間/日 × 5 日/週 × 2 ~ 18 週反復曝露すると, 長期間曝露とともに脳および腎周囲脂肪中の THF 濃度は相対的に低くなる. 同時に第 2 週以降では肝および腎の 7-エトキシマリン-O-脱メチル酵素活性が上昇しており, THF 濃度の相対的低下は代謝酵素の誘導によると推定された¹³⁾.

THF は *in vitro* で添加すると 0.01 ~ 8.4 mM (0.72

～606 mg/l) の濃度で肝ミクロソーム (エタノール投与ラットより調製) の O-脱アルキル反応を阻害する¹⁴⁾。

ラットに THF 0.1 ml (推定約 900 mg) を腹腔内投与した実験では, THF の濃度は血液>腎>脳>脂肪組織>筋肉の順を示した。投与量の約 40% が 24 時間以内に未変化のまま呼気中に排出され, その生物学的半減期は約 140 分であった。尿中への未変化体排泄は 0.1% にとどまった¹⁵⁾。

3. ヒトに対する影響

THF は PVC (塩化ビニルポリマー樹脂) 用接着剤として多用されるため, 建築工程の中で THF 曝露が見出される¹⁶⁾。

プラスチック・パイプの配管作業に従事し, 接着剤として用いた THF に曝露された 2 症例が報告されている (同一職場であるか否かは不明)。第 1 例は 35 歳の男子で, 狭い空間でのプラスチック・パイプ修理作業に 3 日間従事し, 悪心, 頭痛, 視力低下 (ぼやけて見える), 眩暈, 胸部痛および咳を覚えて受診した。聴診により胸部にラ音を認めたが胸部 X 線所見で異常なく, また心電図にも異常を認めなかった。しかし AST・ALT は正常値上限の 3 倍の高値を示した (数値記載なし)。症状は 2 日後には消褪, AST・ALT も 2 週間後には正常に復した。飲酒癖はなく, A 型肝炎・B 型肝炎感染は除外されている。第 2 例は 55 歳の男子で, 狭い空間でのプラスチック・パイプ修理作業に数時間従事したのち, 頭痛, 眩暈, 胸部痛, 呼吸困難, 上腹部痛を覚えて受診した。受診時には異常所見は見出されなかったが, 翌日 AST, ALT, γ -GTP はそれぞれ正常値上限の 25, 15, 9 倍の高値を示した (数値記載なし)。これらの値は 2 週間以内に正常に復した。ウイルス肝炎は除外されていない¹⁷⁾。

プラスチック・パイプの配管作業に従事して THF 389～737 ppm と MEK 3.9～5.0 ppm に 1 回 15 分程度の曝露を反復して受けていた 28 歳の男子自営業配管工に, 自己免疫性糸球体腎炎が見出されたが THF 曝露との因果関係は明らかにされていない¹⁸⁾。

エンフルラン (2-クロロ-1,1,2-トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテル) は化学構造がハロセンに類似した麻酔剤であるが, 急性虫垂炎に対する手術のためこの薬剤を用いて 45 歳の男子に麻酔を行ったところ, 癲癇様の痙攣発作を見た。原因と想定される要因はなく, この麻酔に先立って約 2 週間前から患者は排気設備のない狭い場所で THF を取扱っており, 手術の前週には頭痛と強い疲労感を覚えたことがあった。この THF 曝露がエンフルラン麻酔にともなう痙攣発作に関係している可能性が疑われているが, 因果関係は明らかにされてい

ない¹⁹⁾。

THF・シクロヘキサノン混液, 又はアセトンを用いて塩ビパイプを洗浄する作業 (溶剤蒸気濃度不明) に 3 か月間従事していた 41 歳の男子作業員では, 嗅覚が著しく低下した異常な臭い (ことに不快臭) を覚えるようになった。7 か月の受診期間中も改善を見なかった²⁰⁾。

抗うつ剤 (fluoxetine)・睡眠剤 (zolpidem) とともに THF を意図的に経口摂取 (摂取量不明) した 55 歳の女性は救急入院時には深い昏睡状態にあり両眼は散瞳していた。入院時に食道と胃の炎症が認められた。格別の治療を要せずに 2 日後に意識は一部回復, 昏睡状態・幻覚発生を経て入院 8 日後に後遺症なく退院した。入院時に採取された血清から THF と γ -ヒドロキシ酪酸が 813 mg (11.3 m mol), 239 mg (2.3 m mol)/l, 尿中からは 850 mg (11.8 m mol), 2,977 mg (28.6 m mol)/l 検出された¹⁰⁾。

我が国での THF 曝露作業員調査例としては堀内ら²¹⁾・堀口ら²²⁾の報告があげられる。堀内ら²¹⁾は塩ビ・ホースの接着作業に従事してした作業員男子 33 名・女子 17 名の調査を行った。この作業では接着剤として THF と少量のメチルエチルケトン (MEK) が用いられ, 検知管を用いた測定によれば作業環境からは THF 500～1,000 ppm, MEK 20～300 ppm が検出された。自覚症状としては頭重・眩暈・下肢倦怠感・胃症状 (内容不明) を訴える作業員が多く (30～70%), ALT 上昇 [40 単位以上: 男子 4 名 (12%), 女子 1 名 (6%)] (但し AST 上昇例なし), 肝縁を觸れる例 [1 横指以上: 男子 6 例 (18%), 女子 2 名 (12%)] を認めたが, THF 曝露との関係は明らかではなかった。

同じ工場での 3 回にわたる追跡調査²²⁾では THF 最高 1,000 ppm, MEK 300 ppm が検出された。作業員では頭重・頭痛が男子の 46～73%, 女子の 57～61% にみられ, さらに胃症状 (内容不明) が多発 (男子 50～60%, 女子 30～40%) していたが, THF 曝露との関連は明らかではなかった。

堀口²³⁾は高分子化学研究室で紡糸実験中に THF 反復曝露 (濃度不明) を受けた 4 名の研究者 (男子と推定される) について報告している。これらの研究者は THF を使う実験をはじめてから体調不良を覚え, 不眠・疲労感を訴えるようになった。4 名中 2 名には白血球数低下 (最も低い値で 2,000 細胞/mm³) を認めたが, 約 2 年後に回復した。ベンゼン高濃度曝露は否定されている。

ビデオテープ製造工場の A, B, C の 3 職場では THF を含む 4 溶剤の混合曝露が観察され, 拡散型サンプラーによる時間荷重平均値は A 職場では THF, MEK, トルエン, シクロヘキサノンの順に 6.9, 67.6, 10.1, 0.92

ppm (いずれも個人測定値の平均), B 職場では 22.3, 127.5, 13.2, 5.16 ppm, C 職場では 8.6, 10.7, 1.7, 9.1 ppm で, 3 職場を通じての最高濃度は THF 40.0 ppm, MEK 426 ppm, トルエン 54.3 ppm, シクロヘキサノン 17.2 ppm であった. 曝露作業員 19 名 (男子) と非曝露作業員 26 名 (クレーン・フォークリフト運転に従事する男子港湾労働者) の比較によれば, 曝露群では頭痛 (26% 対 0%), 眼の刺激 (21% 対 0%), 鼻の刺激 (21% 対 0%), 咳 (26% 対 4%), 焦燥感 (26% 対 4%) が有意 ($p < 0.05$) に多発していた. サンタ・アナその他の神経行動学的試験では有意差を示す項目があったが, いずれも曝露濃度との対応を示さなかった²⁴⁾.

4. 動物に対する影響

(1) 急性毒性

ラットに対する経口 LD₅₀ としては生後 14 日の個体; 体重 80 ~ 160 g の幼若個体および体重 300 ~ 470 g の成熟個体でそれぞれ 2.0, 3.2, 2.8 g/kg と報告されている²⁵⁾.

ラットの腹腔内投与による LD₅₀ は 2 ~ 3 g/kg, 3 時間蒸気曝露による LC₅₀ は 21,000 ppm といずれも低毒性を示唆する²⁶⁾. 3 時間曝露の場合 200 ppm では鼻・眼の軽い刺激症状を認める程度であるが 5,000 ppm では角膜浮腫・流涎・鼻粘膜出血・昏睡・痙攣を認めた²⁶⁾.

THF には強い麻酔作用がある²⁷⁾. マウスを 1.1%, 6.7% の蒸気に曝露すると 43 分, 5 分後に麻酔が始まり, 109 分, 30 分後には死亡する²⁸⁾.

ラットを 6.5% 蒸気に 1 時間曝露した場合麻酔を生じ, 肝の脂肪変性が観察された²⁹⁾. しかしモルモットに 500 mg/kg 腹腔内投与した実験ではオルニチンカルバミルトランスフェラーゼの活性上昇は軽度であり, 肝毒性は弱いと判断された³⁰⁾.

ウサギを 100, 250, 1,000, 6,000, 12,000 ppm の THF に 4 時間曝露した実験では気道粘膜繊毛運動機能は 100 ppm 群でも低下したが, 曝露中止 40 分後には回復した. 250 ppm 群でも障害は軽度であった. 10,000 ppm あるいはそれより高濃度での曝露では繊毛運動の回復が遅れ, かつ形態学的異常を認めた³¹⁻³³⁾.

ラットを THF 0, 500, 2,000, 5,000 ppm × 6 時間 1 回曝露した実験では 2,000, 5,000 ppm で聴覚刺激に対して鈍感になり, 昏睡状態に陥った. マバタキの頻度が落ち, 正向反射は低下ないし消失した. NOEL は 500 ppm と判断された³⁴⁾.

(2) 反復曝露時の毒性

ラットを 0, 100, 5,000 ppm の THF に 4 時間/日 × 5 日/週 × 3 週間反復曝露した実験では 100 ppm

群で曝露開始 1 週間後に気道粘膜の繊毛運動が低下し, さらに 3 週間後には気管粘膜上皮の胚細胞分泌顆粒の形状変化や分泌亢進を示す所見, および上皮細胞層において軽度の細胞間隙拡大が認められた. また鼻粘膜では上皮細胞に著明な空胞変性や高電子密度顆粒の増加, 繊毛の脱落, 細胞間隙の軽度拡大などの形態学的変化が観察された³⁵⁾.

ラットを 0, 100, 200, 1,000, 5,000 ppm の THP に 4 時間/日 × 5 日/週 × 12 週反復曝露した実験の場合, 100 および 200 ppm 曝露では気道粘膜の刺激症状を認めたが, 体重増加・血清生化学所見には異常を認めなかった. しかし 1,000, 5,000 ppm 群では気道粘膜上皮の変性・脱落に加えて, 血清生化学的には AST および ChE (従って pseudo ChE) の軽度上昇 (但し推計学的には有意; $p < 0.05$) が観察された³⁶⁾.

雌雄のラット・マウスを THP 0, 66, 200, 600, 1,800, 5,000 ppm に 4 時間/日 × 5 日/週 × 13 週 [National Toxicology Program (NTP)³⁷⁾] によれば 14 週反復曝露した実験によれば, 5,000 ppm 群のラットでは運動失調が, 1,800, 5,000 ppm 群のマウスでは麻酔状態が観察されたが, 死亡例は発生しなかった. 剖検により 5,000 ppm 群ではラット・マウスに胸腺と脾臓の重量低下, ラットと雌マウスに肝重量増加, 雌・雄のマウスに小葉中心性の肝細胞肥大, 雌マウスに子宮萎縮と副腎皮質の変質を認めた. 肝が主要標的臓器であったが, 肝の形態学的変化はマウスでのみ見出された. 600 ppm 以下の曝露では明らかな変化は認められなかった^{37,38)}.

ラットを THF 0, 500, 1,500, 3,000 ppm に 6 時間/日 × 5 日/週 × 14 週反復曝露した実験では 1,500, 3,000 ppm で聴覚刺激に対する反応が低下したが, 曝露の反復によって反応低下がより顕著になる傾向は認められなかった. 体重増加は 3,000 ppm でやや減少する傾向を認めたが, 推計学的には対照群に比して有意差を示さなかった. 14 週反復曝露による NOEL は 500 ppm と判断された³⁴⁾.

(3) 発がん性

米国 NTP では THF の発がん性に関する動物実験を行った^{38,39)}. この実験では各群雄・雌各 50 匹 (計 100 匹) の F344/N ラットと B6C3F₁ マウス (従って一投与群当り 200 匹) を 0, 200, 600, 1,800 ppm の THF に 6 時間/日 × 5 日/週 × 105 週反復曝露した. 雄ラットでは 0, 200, 600, 1,800 ppm 群で腎尿管上皮の腺腫が 1/50 (病変ラット数/全ラット数), 1/50, 4/50, 3/50, がんが 0/50, 0/50, 0/50, 2/50 (Bruner ら⁴⁰⁾ の判定では 2/50, 1/50, 3/50, 5/50) 腺腫+がんが 1/50, 1/50, 4/50, 5/50 検出 (Bruner ら⁴⁰⁾ の判定では 0/50, 0/50, 0/50, 0/50) さ

れ, 600 および 1,800 ppm での腺腫+腺がんの発生率は歴史的対照群での値(背景値: 0-4%)に比べて上昇していた。雌ラットでは腫瘍発生増加は観察されなかった。また雌雄とも THF 曝露に関連すると思われる非腫瘍性病変は認められなかった。雌マウスでは肝の腺腫が 12/50, 17/50, 18/50, 31/50, がんが 6/50, 10/50, 10/50, 16/50, 腺腫+がんが 17/50, 24/50, 26/50, 41/50 検出され, 1,800 ppm 群での腺腫, がん, 腺腫+がんの増加は有意 ($p < 0.05$) であった(背景値: それぞれ 0-40%, 0-30%, 3-54%)。雄マウスには THF 曝露に関連した腫瘍発生増加は認められなかった。また雌雄マウスとも THF 曝露に関連した非腫瘍性病変は検出されなかった。以上の所見から THF の発がん性について雄ラットではある程度の証拠(some evidence), 雌マウスでは明らかな証拠(clear evidence)があると結論された。

この NTP 実験の補足として, 雄 F344 ラットおよび雌 B6C3F1 マウス(各群 6~10 匹)を THF 0, 200, 600, 1,800 ppm に 6 時間/日×5 日間又は 6 時間/日×5 日/週×4 週反復曝露した実験が行われている。1,800 ppm 群の雌マウスでは曝露に伴って肝細胞は拡大し, P450 の増加が見られた。但しこれらの変化は曝露の中止によって回復した。また雄ラットでは腎皮質の α_{2u} -グロブリンが増加し, この変化は曝露の中止によっても回復しなかった。因みに腎の α_{2u} -グロブリンは腫瘍発生に先行する変化であることが他の化学物質を用いた実験で見出されている。200 ppm およびそれ以下の曝露群ではラット・マウスともにこれらの変化は観察されなかった。これらの所見に基づいて THF 曝露の場合, 細胞増殖が先行して発がんに至ると推定されている^{41,42)}。

その後 雄ラット腎腫瘍の発生機構についての専門家グループの検討によれば雄ラットに見られた重症または末期の慢性進行性腎障害(chronic progressive nephropathy: Hard と Seely⁴³⁾)あるいは α_{2u} -グロブリンの過度の集積が腎腫瘍発生の原因となった可能性が最も大きい。これらの機構はヒトでは機能しないのでヒトでの発がんのリスクを意味しないと判断された⁴⁴⁾。また 雌マウスの肝腫瘍については 本来マウスでの肝がん自然発生率は高く ヒトでの肝がん発生の危険性を検討するモデルには適しないと評価された⁴⁵⁾。

(4) 生殖毒性

THF を 0, 1,000, 3,000, 9,000 ppm (0 ~ 9 g/l) の濃度で添加した飲み水を雄・雌ラットに交配~離乳の全期間(70 日以上)にわたって与えた二世帯生殖毒性実験では, THF 摂取量は雄では, 0, 100, 300, 700 mg/kg/日, 雌では 0, 100, 300, 800 mg/kg に

相当した。但し飲水量は高濃度ほど低下し, また 9,000 ppm 群では摂餌量および体重はともに減少した。9,000 ppm 群では F1 および F2 世代とも児動物の体重増加は抑制され, また F1 では開胎が遅延した。しかし催奇形性は見出されなかった⁴⁶⁾。

ラット・マウスをそれぞれ妊娠 6~19 日および 6~17 日の間 THF 0, 600, 1,800, 5,000 ppm に 6 時間/日×7 日/週(連日)反復曝露した実験では, 5,000 ppm 群では母ラットの体重減少と母マウスの死亡例発生を認めた。5,000 ppm 群では胎児ラットの体重低下, 1,800 ppm 群で吸収胚の増加を生じた⁴⁷⁾。

(5) 遺伝毒性

TA100 を用いた Ames 試験⁴⁸⁾, G46, TA1535, TA100 WP2, WP2uvrA-(ベース・シフト型 5 株), C3076, TA1537, D3052, TA1538, TA90(フレーム・シフト型 5 株)の菌株を用いた Ames 試験⁴⁹⁾, TA100, TA1535, TA1537, TA98 を用いた Ames 試験⁵⁰⁾, TA98, TA100, TA1535 と TA1537 を用いた Ames 試験および CHO 細胞を用いた *in vitro* での染色体異常試験と姉妹染色分体交換試験³⁷⁾でいずれも S9-mix 添加の有無にかかわらず陰性, シリアンハムスター胚細胞を用いた *in vitro* での小核試験⁵¹⁾, マウスを用いた *in vivo* での骨髄染色体異常試験と小核試験^{37,52)}でいずれも陰性であった。

変異原である Trp-P-1 および Trp-P-2 の Ames 試験における変異原性は培養液への THP 添加(25 μ l/プレート)によって増強された⁵³⁾。

5. 許容濃度の提案

1978 年設定の許容濃度 200 ppm は 500 ~ 1,000 ppm の THP 曝露を受けている労働者での自覚症状増加^{21,22)}を引用し, かつ動物実験では高濃度曝露に伴って粘膜刺激作用~麻酔作用が認められること紹介して「十分な量の情報ではないが当面の値」として提案されている。

その後の研究によってヒトでも低濃度では気道や眼の刺激作用, 高濃度では中枢神経抑制作用があることが確認されている。しかし曝露濃度情報を伴っている健康影響報告は少なく, あるいは示されている曝露濃度の幅が大きいために, ヒト健康影響についての閾値を直接に推定するにはなお十分な情報は得られていない。

動物実験では 1,000 ~ 5,000 ppm の THP に対する反復曝露により血清 AST, ChE の上昇, 肝重量増加等が確認され(例えば^{26,38)}), 聴覚刺激に対する反応の低下を指標とした場合の NOAEL は 500 ppm と判断されている³⁴⁾。他覚所見が記載された最も低濃度の実験は大橋ら³⁵⁾の成績であって, 100 ppm × 3 週間の反復曝露によりラットの気管粘膜胚細胞の分泌亢進・上皮細胞間隙の軽度拡大, 鼻粘膜上皮細胞の空胞変性・細胞間隙の

軽度拡大が見出された。この所見に基づき、これらの障害を示さないことが期待される濃度として許容濃度 50 ppm を提案する。この濃度 (50 ppm) あるいはそれよりも高い濃度で志願者曝露が行われており^{54,55)}、その曝露条件下で志願者にどのような自・他覚所見が認められたかに興味を持たれるが、この点についての記載は見当たらない。また、THF 液体の皮膚吸収性が認められることから、皮マークを付して注意を喚起する。

NTP (1998) の発がん試験では上記のように雄ラットおよび雌マウスで発がん性を示すある程度の証拠 (some evidence) あるいは明らかな証拠 (clear evidence) が認められたが、これらの所見はいずれもヒトでの発がんの危険性を示唆しないと考えられており、また雌ラットおよび雄マウスでは発がん性を示す所見は得られていない。LOAEL 100 ppm の判定の基礎となった気道と、発がんが認められた肝・腎とでは標的臓器は明らかに異なるが、気道に病理組織学的変化を生じさせないと推定される 50 ppm ではおそらく肝・腎にも変化を生じさせないと期待される。

6. 他の機関の設定した許容濃度

ACGIH⁵⁶⁾ ではテトラヒドロフランの TLV-TWA (時間荷重平均) として 50 ppm を示している。また DFG⁵⁷⁾ では MAK (時間荷重平均) として 50 ppm (150 mg/m³) を示している。

発がん性および変異原性に関する情報に基づいて、ACGIH⁵⁶⁾ は THF の発がん性を A3 (実験動物での発がん性は確認されているがその所見のヒトに対する意義については明らかでない物質)、DFG⁵⁷⁾ は Category 4 (実験動物での発がん性は変異原性には基づいていない作用機構によるもので MAK および BAT が守られていればヒトに対する発がんのリスクは有意でない物質) に分類している。因みに日本産業衛生学会⁵⁸⁾ および IARC⁵⁹⁾ は THF の発がん性については分類していない。

7. 勧告の履歴

2015 年度 (改定案) 許容濃度 50 ppm (148 mg/m³) (皮)

1978 年度 (新設) 許容濃度 200 ppm (590 mg/m³)

文 献

- 1) 製品評価研究機構. CHRIP (Chemical Risk Information Platform), 東京, 2015.
- 2) 化学工業日報社. 2015年版 16615の化学商品PDF. 東京, 2015.
- 3) Amore JE. Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 1983; 6: 272-90.

- 4) Ruth JH. Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances. *Am Ind Hyg Assoc J* 1986; 47: A-142-A-151.
- 5) 藤山 充. ヒトにおけるテトラヒドロフランの吸入曝露とその呼気からの排泄, 肺胞気と血液からの減衰. *阪市医誌* 1988, 37: 19-33.
- 6) Stoughton RW, Robbins BH. The anesthetic properties of tetrahydrofuran. *J Pharmacol Exp Therap* 1936 58: 171-3.
- 7) Zeller H, Hofmann HT, Meinecke KH, Oettel H. Zur Toxizität von Tetrahydrofuran. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmakol* 1964; 247: 359-60.
- 8) Brooke I, Cocker J, Delic I, et al. Dermal uptake of solvents from the vapour phase; an experimental study in humans. *Ann Occup Hyg* 1998; 42: 531-40.
- 9) Fujita T, Suzuoki Z. Enzymatic studies on the metabolism of the tetrahydrofurfuryl mercaptan moiety of thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide. III. Oxidative cleavage of the tetrahydrofuran moiety. *J Biochem* 1973; 74: 733-8.
- 10) Cartigny B, Azaroual N, Imbenotte M, et al. ¹H NMR spectroscopic investigation of serum and urine in a case of acute tetrahydrofuran poisoning. *J Anal Toxicol* 2001; 25: 270-5.
- 11) Hermida AAS, Possari EPM, Souza DB, de Arruda Campos IP, Gomes OF, Di Mascio P, MedeirosMHG, Loureiro APM. 2'-Deoxyguanosine, 2'-deoxycytidine, and 2'-deoxyadenosine adducts resulting from the reaction of tetrahydrofuran with DNA bases. *Chem Res Toxicol* 2006; 19: 927-36.
- 12) van Ravenzwaay B, Gramer AO, Leibold E. Effect of cytochrome P-450 inhibition on tetrahydrofuran-induced hepatocellular proliferation in female mice. *Arch Toxicol* 2003; 77: 459-64.
- 13) Elovaara E, Pfäffli P, Savolainen H. Burden and biochemical effects of extended tetrahydrofuran vapour inhalation of three concentration levels. *Acta Pharmacol Toxicol* 1984; 54: 221-6.
- 14) Ullrich V, Weber P, Wollenberg P. Tetrahydrofuran — an inhibitor for ethanol-induced liver microsomal cytochrome P450. *Biochem Biophys Res Comm* 1975; 64: 808-13.
- 15) 寺本敬子, 藤山 充, 堀口俊一. ラットにおけるテトラヒドロフランの呼気からの排泄. *産業医学* 1984; 26: 653.
- 16) Methner MM. Identification of potential hazards associated with new residential construction. *Appl Occup Environ Hyg* 2000; 15: 189-92.
- 17) Garnier R, Rosenberg N, Puissant JM, Chauvet JP, Efthymiou M. Tetrahydrofuran poisoning after occupational exposure. *Br J Ind Med* 1989; 46: 677-8.
- 18) Albrecht NW, Boiano MJ, Smith DR. IgA glomerulonephritis in a plumber working with solvent-based pipe cement. *Ind Health*, 1987; 25: 157-8.
- 19) Juntunen J, Kaste M, Härkönen H. Cerebral convulsion after enfluran anaesthesia and occupational exposure to tetrahydrofuran. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1984;

- 47: 1258-9.
- 20) Emmett EA. Parosmia and hyposmia induced by solvent exposure. *Br J Ind Med* 1976; 33: 196-8.
- 21) 堀内一弥, 堀口俊一, 宇都宮忠生, ほか. 有機溶剤 Tetrahydrofuran の工業毒性について—某工場の労働衛生学的実態調査成績から—. *住友産業衛生* 1967; 3: 49-56.
- 22) 堀口俊一, 宇都宮忠生, 品川興造, ほか. 有機溶剤 Tetrahydrofuran の工業毒性について (第2報)—某工場の労働衛生学的実態調査成績の推移—. *住友産業衛生* 1968; 4: 93-100.
- 23) 堀口俊一. Tetrahydrofuran によると考えられた健康障害の知見補遺 (有機溶剤 Tetrahydrofuran の工業毒性について 第3報). *住友産業衛生* 1981; 17: 69-75.
- 24) Chia SE, Ong CN, Phoon WH, Tan KT, Jeyaratnam J. Neurobehavioral effects on workers in a video tape manufacturing factory in Singapore. *NeuroToxicology* 1993; 14: 51-6.
- 25) Kimura EK, Ebert DM, Dodge PW. Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971; 19: 699-704.
- 26) 片平卓男, 寺本敬子, 堀口俊一. Tetrahydrofuran の急性毒性に関する実験的研究. *産業医学* 1982; 24: 373-8.
- 27) Browning E. 132. Tetrahydrofuran. In: *Toxicity and metabolism of industrial solvent*. Elsevier, Amsterdam 1965; 700-1.
- 28) Soughton RW, Robbins BH. The anesthetic properties of tetrahydrofuran. *J Pharmacol Exp Therap* 1936; 58: 171-3.
- 29) Henderson VE, Smith AHR. Anaesthetic effects of some furan derivatives. *J Pharmacol Exp Therap* 1936; 57: 394-8.
- 30) Divincenzo GD, Krasavage WJ. Serum ornithine carbamyl transferase as a liver response test for exposure to organic solvents. *Am Ind Hyg Assoc J* 1974; 35: 21-9.
- 31) 池岡博之, 中井義明, 大橋淑宏, ほか. テトラヒドロフランの短期間曝露による気道粘膜障害に関する実験的研究. 2. 気管粘膜の繊毛運動機能と形態におよぼす影響. *住友産業衛生* 1983; 19: 113-9.
- 32) 大橋淑宏, 中井義明, 中田順子, ほか. テトラヒドロフランの短期間曝露による気道粘膜障害に関する実験的研究. 1. 鼻粘膜の繊毛運動機能と形態におよぼす影響. *住友産業衛生* 1983; 19: 106-12.
- 33) Ikeoka H, Ohashi Y, Maruoka K, et al. Effects of tetrahydrofuran exposure on the ciliary activity and morphology of tracheal epithelium in rabbits. *Osaka City Med J* 1984; 30: 53-67.
- 34) Malley LA, Christoph GR, Stadler JC, Hansen JF, Biesecker JA, Jasiti SL. Acute and subchronic neurotoxicological evaluation of tetrahydrofuran by inhalation in rats. *Drug Chem Toxicol* 2001; 24: 201-19.
- 35) 大橋淑宏, 中井義明, 原田博文, 堀口俊一, 寺本敬子, 片平卓男. テトラヒドロフランの気道粘膜障害に関する実験的研究—線毛運動機能と微細構造に及ぼす影響の経時的観察—. *産業医学* 1982; 24: 485-97.
- 36) 片平卓男, 寺本敬子, 堀口俊一. Tetrahydrofuran の反復吸入曝露毒性に関する実験的研究. *産業医学* 1982; 24: 379-3787.
- 37) National toxicology program. Toxicology and carcinogenesis studies of tetrahydrofuran in F344/N rats and B6C3F₁ mice. (Inhalation studies). NTP TR 475. NIH Publication No. 98-3965, 1998.
- 38) Chhabra RS, Elwell MR, Chou B, Miller A, Renne RA. Subchronic toxicity of tetrahydrofuran vapours in rats and mice. *Fundam Appl Toxicol* 1990; 14: 338-45.
- 39) Chhabra RS, Herbert RA, Roycroft JH, Chou B, Miller RA, Renne RA. Carcinogenesis studies of tetrahydrofuran vapors in rats and mice. *Toxicol Sci* 1998; 41: 183-
- 40) Brunner RH, Greaves P, Hard GC, Regan KS, Ward JM, David RM. Histopathologic changes in the kidneys of male F344 rats from a 2-year inhalation carcinogenicity study of tetrahydrofuran: a pathologist working group review and re-evaluation. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010; 58: 100-5.
- 41) Gamer AO, Jaekel R, Leibold E, Kauffmann W, Gembardt C, Bahnemann R, van Ravenzwaay B. Investigation s on cell proliferation and enzyme induction in male rat kidney and female mouse liver caused by tetrahydrofuran. *Toxicol Sci* 2002; 70: 140-9.
- 42) Fowlers J, Boatman R, Bootman J, et al. A review of the toxicological and environmental hazards and risks of tetrahydrofuran. *Crit Rev Toxicol* 2013; 43: 811-28.
- 43) Hard GC, Seely JC. Recommendations for interpretation of renal tubular proliferative lesions occurring in rat kidneys in advanced chronic progressive nephropathy (CPN). *Toxicol Pathol* 2005; 33: 641-9.
- 44) Fenner-Crisp PA, Mayes ME, David RM. Assessing the human carcinogenic potential of tetrahydrofuran: II. Mode of action and human relevance analysis of female mouse liver tumor. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011a; 60: 31-9.
- 45) Fenner-Crisp PA, Mayes ME, David RM. Assessing the human carcinogenic potential of tetrahydrofuran: I. Mode of action and human relevance analysis of male rat kidney tumor. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011b; 60: 20-30.
- 46) Hellwig J, Gembardt C, Jasti S. Tetrahydrofuran, two-generation reproduction toxicity in Wistar rats by continuous administration in the drinking water. *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 1515-22.
- 47) Mast, TJ, Weigel HJ, Westerberg RB, Schwetz BA, Morrissey HE. Evaluation of the potential for developmental toxicity in rats and mice following inhalation exposure to tetrahydrofuran. *Fundam Appl Toxicol* 1992; 18: 255-65.
- 48) Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR. Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology* 1980; 18: 219-32.
- 49) McMahon R, Cline JC, Thompson CZ. Assay of 855 test chemicals in ten tester strains using a new modification of the Ames test for bacterial mutagens.

- Cancer Res 1979; 39: 682-93.
- 50) Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. Environ Mutagen 1986; 8 (Suppl. 7): 1-119.
- 51) Gibson DP, Brauninger R, Shaffi HS, et al. Induction of micronuclei in Syrian hamster embryo cells: comparison to results in SHL cell transformation assay for national toxicology program est chemicals. Mutat Res 1997; 392: 61-70.
- 52) Shelby MD, Witt KL. Comparison of results from mouse bone marrow chromosome aberration and micronucleus tests. Environ Molec Mutagen. 1995; 25: 302-13.
- 53) Arimoto S, Nakano N, Ohara Y, Tanaka K, Hayatsu H. A solvent effect on the mutagenicity of tryptophan-pyrolysate mutagens in the Salmonella/mammalian microsome assay. Mut Res 1982; 102: 105-12.
- 54) Teramoto K, Wakitani F, Kageyama M, Horiguchi S. Elimination of tetrahydrofuran in man. Proceedings of the Second Asia-Pacific Symposium on Environmental and Occupational Health 22-24 July, 1993, Kobe. Kobe University and National University of Singapore. 1994; pp. 177-83.
- 55) Failing A, Knecht U, Weitowitz HJ. DFG biological exposure values for occupational toxicants and carcinogens, vol. 2. VCH, Weinheim 1995; p. 105.
- 56) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2015 TLVs[®] and BEIs[®]. ACGIH, Cincinnati, U.S.A., 2015.
- 57) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2013. Wiley-VCH, Weinheim, Germany 2013, p.135.
- 58) 日本産業衛生学会. 許容濃度等の勧告 (2014 年度) 産衛誌 2014; 56: 162-88.
- 59) International Agency for Research on Cancer IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 2014.

二硫化炭素



[CAS No.75-15-0]

1 ppm (3.13 mg/m³) (皮)

生殖毒性分類 第 1 群

1. 物理化学的性質ならびに用途

常温では気化しやすい無色の気体。融点 -111.5℃, 沸点 46.5℃, 飽和蒸気圧 48.2 kPa [≒ 362 mmHg (25℃, 1 気圧)]¹⁾。分子量 76.14。

ビスコース・レーヨン用溶剤, ゴム加硫促進剤 などの用途がある²⁾。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

二硫化炭素は蒸気が呼吸器から吸収されるほか ウサギを用いた実験によれば蒸気は経皮的にも吸収される³⁾。また水溶液に志願者の手を漬けた実験では健康な皮膚からも吸収されることが報告されている⁴⁾。

体内ではグルタチオン抱合その他の抱合反応を受け代謝物の一部は尿中に 2-ジチオチアゾリジン-4-カルボキシル酸 (2-dithiothiazolidine-4-carboxylic acid: TTCA) として排泄される⁵⁾。

体外への排泄は早く, 曝露後のヒトの血中濃度は 2 時間以内に消失する⁶⁾。尿中 TTCA の生物学的半減期は約 4 時間と推定される⁷⁾。35-45 ppm の濃度曝露では蓄積が観察されている⁸⁾ が, 6-11 ppm の職場では週末に向かったの蓄積は無いことを示唆する報告がある⁹⁾。

3. ヒトに対する影響

3-1 心血管系, 眼底毛細血管, および脂質代謝に対する影響

Vanhoorne *et al.*¹⁰⁾ はビスコース・レーヨン工場に勤務し 4-112 mg/m³ (1.4-35.8 ppm) の二硫化炭素曝露を受けている男子作業員 115 名と非曝露者 76 名を比較して二硫化炭素作業員では収縮期血圧 / 拡張期血圧 = 130.0/74.3 で非曝露者での 124.0/69.2 に比して上昇 ($p < 0.05$) していると報告した。

Chang *et al.*¹¹⁾ によれば ビスコース・レーヨン工場に勤務し平均 14.7 ppm の二硫化炭素曝露を受けている男子 251 名の ECG 異常 (期外収縮, 左室肥大など) 所見率 (25.9%) は非曝露群男子 226 名での率 (2.7%) に比して高率であった (OR = 12.8; 95%CI 5.4-30.2)。

Kornith *et al.*¹²⁾ はビスコース・レイヨン工場に勤務する作業員 325 名 (二硫化炭素曝露濃度 6.0 ppm; 算術平均か幾何平均か不明) と非曝露者 179 名 (ともに性別不明) を比較した研究で 心血管機能に差を認めなかった。

Takebayashi *et al.*¹³⁾ はビスコース・レーヨン工場に勤務し調査期間中 (6 年間) に幾何平均 5.0 ppm の二硫化炭素曝露 (平均尿中 TTCA 濃度 1.6 mg/gCr) を受けている男子作業員 391 名 (調査終了時の平均曝露年数 19.3 年, 6 年間作業継続者 251 名, 工場閉鎖により調査期間中に曝露が中断した者 140 名) と非曝露者 359 名を 6 年間観察し, 負荷心電図による虚血性所見 (ST 低下・陰性 T 波など) の調整済み発生オッズ比は, 6 年間作業継続者群で 2.1 (95%CI 1.1-4.0) と上昇していて許容濃度 10 ppm でも心血管疾患のリスクは高まっていること, 6 年間の尿中 TTCA 濃度の四分位でグループ分けすると, 最も高い TTCA 濃度群 (6 年間の平均尿中 TTCA 3.6 mg/gCr, 対応する平均 CS₂ 曝露濃度 8.7 ppm) でのみ調整済み発生オッズ比 4.2 (1.8-9.7) と